

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



B6

20148B-

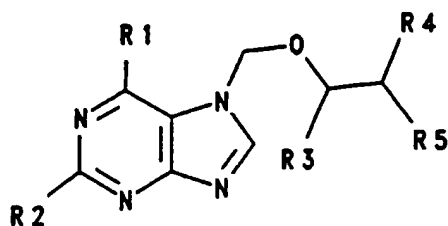
<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 473/32, A61K 31/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/24134</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Oktober 1994 (27.10.94)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00951</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. März 1994 (24.03.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 11 801.1 9. April 1993 (09.04.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JÄHNE, Gerhard [DE/DE]; Johannesallee 14, D-65929 Frankfurt am Main (DE). HELS- BERG, Matthias [DE/DE]; Am Rosengarten 3, D-65779 Kelkheim (DE). WINKLER, Irvin [DE/DE]; In den Eichen 40, D-65835 Liederbach (DE). GROSS, Gerhard [DE/DE]; Kapellenstrasse 27, D-65439 Flörsheim am Main (DE). SCHOLL, Thomas [DE/DE]; Erste Fahrgasse 3, D-53113 Bonn (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: NEW CARBOXYLIC-ACID ESTERS OF 2-AMINO-7-(1,3-DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)PURINE, THE PREPA- RATION OF SUCH ESTERS AND THEIR USE</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREESTER VON 2-AMINO-7-(1,3-DIHYDROXY-2-PROPOXYMETHYL)PURIN, DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p>(1)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of formula (1) in which the substituents R¹ and R² are as defined in the description. Such compounds exhibit an antiviral action and high bio-availability following oral administration.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (1), in der die Substituenten R¹ und R² die genannten Bedeutungen haben, weisen eine antivirale Wirksamkeit bei hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung auf.</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Beschreibung

Neue Carbonsäureester von 2-Amino-7-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)purin, deren Herstellung sowie deren Verwendung

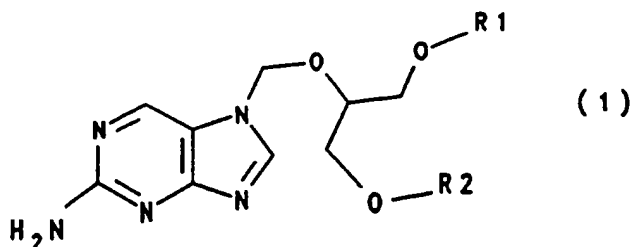
Es wurde bereits gefunden (s. EP 452 680), daß substituierte Purine der Formel



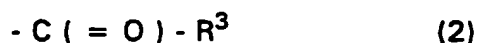
eine antivirale Wirkung aufweisen.

Es hat sich nun herausgestellt, daß bestimmte Carbonsäureester substituierter Purine eine besondere antivirale Wirksamkeit haben und darüber hinaus eine besonders ausgeprägte Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung aufweisen.

Erfindungsgegenstand sind demzufolge Verbindungen der Formel 1



in denen die Reste R¹ und/oder R² unabhängig voneinander Acylreste der Formel



darstellen,

wobei R^3 C1-C5-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C6-C17-Alkenyl, C3-C8-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylmethyl oder Heteroarylmethyl bedeutet und einer der Reste R^1 und R^2 auch Wasserstoff bedeuten kann, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Der vorstehend unter R^3 definierte Alkoxymethylrest kann geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl oder Isopropoxymethyl.

Der vorstehend unter R^3 definierte Alkylrest kann geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Hexadecyl oder Heptadecyl.

Der vorstehend unter R^3 definierte Alkenylrest kann geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Oct-3-enyl, Non-5-enyl, Dec-7-enyl, 2,4,4-Trimethylpent-2-enyl oder Heptadec-9-enyl.

Beispiele für den vorstehend definierten Cycloalkylrest sind Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Der vorstehend unter R^3 definierte Arylrest bzw. der Arylrest von Arylmethyl ist ein aromatischer Rest mit 6 bis 14 C-Atomen, vorzugsweise 6 C-Atomen, der auch mit C1-C3-Alkyl oder Methoxy substituiert sein kann. Beispiele sind Phenyl oder Naphthyl.

Der vorstehend unter R^3 definierte Heteroarylrest bzw. der Heteroarylrest von Heteroarylmethyl ist ein aromatischer Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise 4 oder 5 C-Atomen, der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N und S enthalten kann; bevorzugt enthält er ein oder zwei, insbesondere ein O oder N Atom. Beispiele für Heteroarylreste sind Thiophenyl, Pyridyl oder Furyl.

Eine besondere Bedeutung besitzen Verbindungen der Formel 1 wie zuvor beschrieben, in denen

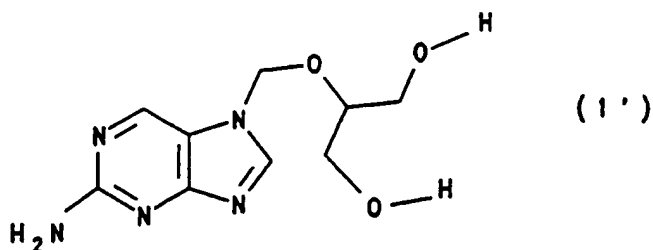
R^3 C1-C3-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C13-C17-Alkenyl, C5-C6-Cycloalkyl, Phenyl, Thiophen-3-yl, Benzyl oder Pyridin-3-yl-methyl bedeutet und einer der Reste R^1 und R^2 auch Wasserstoff bedeuten kann.

Eine ganz besondere Bedeutung besitzen die obengenannten Verbindungen der Formel 1, in denen R^3 C1-C2-Alkoxymethyl, C17-Alkyl, C17-Alkenyl, C6-Cycloalkyl, Phenyl, Thiophen-3-yl, Benzyl oder Pyridin-3-yl-methyl bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 können in der acyclischen Seitenkette ein oder mehrere chirale Zentren aufweisen. Die Verbindungen liegen in der Regel als Racemate vor; eine Herstellung bzw. Isolierung der reinen Enantiomeren ist möglich. Gegenstand der Erfindung sind deshalb sowohl die reinen Enantiomeren als auch Mischungen derselben, wie z. B. das zugehörige Racemat.

Besonders für therapeutische Zwecke geeignete Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze von physiologisch verträglichen Säuren wie Essigsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Isäthionsäure, Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure.

Weiterhin gehört zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Verbindung der Formel 1'



mit Carbonsäuren der Formel 3,



wobei R^4 C1-C5-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C6-C17-Alkenyl, C3-C8-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylmethyl oder Heteroarylmethyl bedeutet, mit einem wasserentziehenden Mittel unter Beifügung einer Base in einem organischen Lösungsmittel unter Erhalt von Verbindungen der Formel 1 umgesetzt und anschließend die Mono- und Diester voneinander mittels herkömmlicher Methoden trennt.

Die obengenannte Verbindung der Formel 1' läßt sich z. B. wie in der EP 452 680 beschrieben, herstellen.

Ein bevorzugtes wasserentziehendes Mittel zur Durchführung der obengenannten Reaktion ist z. B. Dicyclohexylcarbodiimid. Als Basen eignet sich z. B. N,N-Dimethylaminopyridin bzw. dessen Derivate.

Geeignete organische Lösungsmittel zur Durchführung der Reaktion sind z. B. Dimethylformamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Pyridin, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Essigsäureethylester, Toluol oder Tetrahydrofuran.

Zur Durchführung der Reaktion wird vorzugsweise die Verbindung der Formel 1' in dem organischen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert und vorzugsweise bei -10°C bis $+40^{\circ}\text{C}$ insbesondere bei Raumtemperatur, unter Rühren nacheinander vorzugsweise mit mindestens 2 Äquivalenten insbesondere 2,2 bis 3 Äquivalenten, der entsprechenden Carbonsäure, gegebenenfalls in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst, katalytischen Mengen, vorzugsweise 0,2 bis 0,4 Äquivalenten, N,N-Dimethylaminopyridin, und vorzugsweise wenigstens 2 Äquivalenten, insbesondere 3 bis 5 Äquivalenten, Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und anschließend die Mischung 1 bis 24 Stunden, vorzugsweise 6 bis 10 Stunden, bei -10°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis $+40^{\circ}\text{C}$, gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden gegebenenfalls nach dieser Zeit ein weiteres Äquivalent der entsprechenden Carbonsäure, 0,2 Äquivalente N,N-Dimethylaminopyridin und 2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben

und weitere 5 bis 24 Stunden, vorzugsweise 5 bis 10 Stunden gerührt. Danach wird vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das erfindungsgemäße Produkt isoliert. Die Isolation erfolgt z. B. chromatographisch oder durch Kristallisation, vorzugsweise - nach Einengen des Filtrats - durch Chromatographie z. B. über Kieselgel mit z. B. Dichlormethan/Methanol 9/1.

Die Monoester lassen sich gewinnen, indem man die Reaktion dünn-schichtchromatographisch verfolgt und vorzeitig abbricht und danach wie oben beschrieben z. B. chromatographisch reinigt.

Die gegebenenfalls nötige Isolierung von optisch aktiven Verbindungen erfolgt nach Methoden des Standes der Technik.

Zum Erfindungsgegenstand gehört weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 als antivirale Mittel zur Behandlung oder Prophylaxe viraler Erkrankungen.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Herpes Simplex Virus Typ 1, Herpes Simplex Virus Typ 2, humanes Cytomegalie-Virus, murines Cytomegalie-Virus, Varicella Zoster Virus, Epstein Barr Virus und humanes Herpes Virus 6 (HHV-6).

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können bevorzugt enteral (oral) aber auch parenteral (intravenös), rektal oder lokal (topisch) angewendet werden. Sie können in Form von Lösungen, Pulvern, Tabletten, Kapseln (einschließlich Mikro-kapseln), Salben (Cremes oder Gel) oder Suppositorien verabreicht werden. Als Hilfsstoffe für derartige Formulierungen kommen die pharmazeutisch üblichen flüssigen oder

festen Füllstoffe und Streckmittel, Lösemittel, Emulgatoren, Gleitstoffe, Geschmackskorrigentien, Farbstoffe und/oder Puffersubstanzen in Frage. Als zweckmäßige Dosierung werden 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,2 bis 8 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Sie werden zweckmäßig in Dosierungseinheiten verabreicht, die mindestens die wirksame Tagesmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen z. B. 30 bis 300, vorzugsweise 50 bis 250 mg enthalten.

Wirkung gegen systemische Herpes simplex 1 Virus (HSV-1) Infektion:

NMRI-Mäuse, spezifisch pathogenfrei, im Gewicht von 15 bis 18 g wurden intraperitoneal mit HSV-1 infiziert und anschließend mit den erfindungsgemäßen Verbindungen oral therapiert. Die Behandlung erfolgte erstmals 3 Stunden nach der Infektion und wurde zweimal täglich über 4 Tage fortgesetzt. Der Behandlungserfolg wurde anhand des Krankheitsverlaufes und der Überlebensrate gegenüber der unbehandelten Infektionskontrolle bestimmt. Letztere erhielt anstelle der erfindungsgemäßen Verbindungen physiologische Kochsalzlösung appliziert. Die Beobachtungszeit betrug zwei Wochen. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Tabelle 1 Antivirale Wirkung gegen HSV-I in der NMRI-Maus bei oraler Verabreichung

Beispiel	Dosierung (μ mol/kg)	mittlere Überlebenszeit (Tage)	Überlebende/ Gruppengröße	IC ₅₀ (nach Reed und Muench) [μ mol/kg]
1	9 x 10 9 x 30 9 x 100	7 \pm 1,7 8,4 \pm 2,2	2/5 0/5 5/5	19,7
2	9 x 10 9 x 30 9 x 100	9 \pm 1,7	2/5 5/5 5/5	12,0
3	9 x 9,3 9 x 31 9 x 93	10	4/5 5/5 5/5	< 9,3
6	9 x 10 9 x 30 9 x 100	9	4/5 5/5 5/5	< 10
7	9 x 3 9 x 10 9 x 100	8,7 \pm 2,6 9,2 \pm 2,6 7,0	1/5 1/5 4/5	13,2
9	9 x 3 9 x 10 9 x 30	10 \pm 2,2 14	0/5 4/5 5/5	5,6
10	9 x 3 9 x 10 9 x 30	7,3 \pm 2,1 7	2/5 4/5 5/5	3,6

Beispiel	Dosierung ($\mu\text{mol/kg}$)	mittlere Überlebenszeit (Tage)	Überlebende/ Gruppengröße	IC ₅₀ (nach Reed und Muench) [$\mu\text{mol/kg}$]
11	9 x 3	8,7 \pm 1,5	2/5	17,3
	9 x 10	10,5 \pm 4,9	3/5	
	9 x 30		5/5	
12	9 x 10	9,5 \pm 0,7	3/5	< 10
	9 x 30	9,0	4/5	
	9 x 100	13,0	4/5	
13	9 x 3	9,8 \pm 2,9	0/5	5,6
	9 x 10	8,0	4/5	
	9 x 30		5/5	
14	9 x 3	9,0 \pm 1,8	1/5	11,5
	9 x 10	10,7 \pm 3,0	1/5	
	9 x 30		5/5	
15	9 x 3	8,5 \pm 0,7	3/5	10,0
	9 x 10	9,8 \pm 2,2	1/5	
	9 x 30	8	4/5	
Formel 1, R1 = R2 = H (= Verb. der Formel 1')	9 x 10	10,5 \pm 0,7	3/5	34,5
	9 x 30	9,5 \pm 1,3	1/5	
	9 x 100		5/5	
	9 x 3	9,3 \pm 4,2	2/5	10,0
	9 x 10	8,2 \pm 1,7	1/5	
	9 x 30		5/5	
Kontrolle	9 x 0	7,8 \pm 1,4	2/25	

Durch die nachfolgenden Ausführungsbeispiele und durch den Inhalt der Patentansprüche wird die vorliegende Erfindung näher erläutert.

Beispiele

1. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Pivaloyl}$ ist;

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680 A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,12 g (11 mMol) Pivalinsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,56 g (5,5 mMol) Pivalinsäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,06 g (52,1 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-pivaloyloxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 191°C als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (270 Mhz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,67 (s,1H), 8,45 (s,1H), 6,27 (s,2H), 5,70 (s,2H), 4,22 bis 3,90 (m,5H), 1,04 (s,18H).

2. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Valeroyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,2 ml (11 mMol) Valeriansäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,6 ml (5,5 mMol) Valeriansäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur.

Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,71 g (84 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-valeroyloxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 91 bis 92°C als farblose Kristalle.

¹H-NMR (270 MHz, d₆-dmso) δ [ppm]: 8,64 (s,1H), 8,41 (s,1H), 6,26 (s,2H), 5,67 (s,2H), 4,18 bis 3,90 (m,5H), 2,08 (t,4H), 1,37 (m,4H), 1,23 (m,4H), 0,83 (t,6H).

3. Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = Wasserstoff und R² = Valeroyl ist:
Aus dem im Beispiel 2 beschriebenen Ansatz lassen sich außerdem 0,22 g (13,6% d. Th.) des Monoesters 2-Amino-7-[(1-hydroxy-3-valeroyloxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 95°C als farblose Kristalle gewinnen.

¹H-NMR (200 MHz, d₆-dmso) δ [ppm]: 8,65 (s,1H), 8,40 (s,1H), 6,25 (s,2H), 5,68 (m,2H), 4,87 (t,1H), 4,15 bis 4,05 (m,1H), 3,95 bis 3,85 (m,1H), 3,75 bis 3,60 (m,1H), 3,50 bis 3,38 (m,2H), 2,0 (t,2H), 1,40 bis 1,10 (m,4H), 0,82 (t,3H).

4. Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = Wasserstoff und R² = Oleoyl ist:
1,5 g (6,3 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = R² = Wasserstoff ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 3,74 g (13,2 mMol) Ölsäure, 0,23 g (1,89 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 5,2 g (25,2 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 85 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 0,5 g (15,8 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1-hydroxy-3-oleoyloxy-2-propoxy)methyl]purin als glasartige Substanz.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,63 (s,1H), 8,40 (s,1H), 6,23 (s,2H), 5,68 (m,2H), 5,32 (m,2H), 4,85 (s,breit,1H), 4,15 bis 3,83 (m,2H), 3,70 bis 3,62 (m,1H), 3,4 (m,2H), 2,05 bis 1,90 (m,6H), 1,45 bis 1,12 (m,22H), 0,88 (t,3H).

5. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = \text{Wasserstoff}$ und $R^2 = \text{Stearoyl}$ ist:
1,5 g (6,3 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 3,76 g (13,2 mMol) Octadecansäure, 0,23 g (1,89 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 5,2 g (25,2 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 85 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,6 g (50,3 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1-hydroxy-3-stearoyloxy-2-propoxy)methyl]purin als glasartige Substanz.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,62 (s,1H), 8,38 (s,1H), 6,23 (s,2H), 5,68 (m,2H), 4,85 (t,1H), 4,15 bis 3,83 (m,2H), 3,70 bis 3,62 (m,1H), 3,5 bis 3,35 (m,2H), 2,0 (t,2H), 1,80 bis 1,05 (m,30H), 0,85 (t,3H).

6. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Methoxyacetyl}$ ist:
1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 0,85 ml (11 mMol) Methoxyessigsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,42 ml (5,5 mMol) Methoxyessigsäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei

Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,13 g (59,1 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-methoxyacetoxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 86-87°C als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,66 (s,1H), 8,42 (s,1H), 6,31 (s,2H), 5,69 (s,2H), 4,27 bis 3,92 (m,5H), 3,84 (d,4H), 3,26 (s,6H).

7. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Ethoxyacetyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,05 ml (11 mMol) Ethoxyessigsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,53 ml (5,5 mMol) Valeriansäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 0,79 g (38,4 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-ethoxyacetoxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 78 bis 79°C als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,64 (s,1H), 8,41 (s,1H), 6,27 (s,2H), 5,66 (s,2H), 4,25 bis 3,91 (m,5H), 3,85 (s,4H), 3,41 (q,4H), 1,10 (t,6H).

8. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = \text{Wasserstoff}$ und $R^2 = \text{Ethoxyacetyl}$ ist:

Aus dem im Beispiel 7 beschriebenen Ansatz lassen sich außerdem 0,63 g (38,8% d. Th.) des Monoesters 2-Amino-7-[(1-ethoxyacetoxy-3-hydroxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 97 bis 98°C als farblose Kristalle gewinnen.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,65 (s,1H), 8,41 (s,1H), 6,25 (s,2H), 5,68 (s,2H), 4,87 (t,1H), 4,21 bis 3,90 (m,2H), 3,79 (s,4H), 3,68 (m,1H), 3,43 bis 3,35 (m,4H), 1,09 (t,3H).

9. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Hexahydrobenzoyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,41 g (11 mMol) Cyclohexancarbonsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 4 Stunden bei 50°C. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 0,65 g (28,3 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-cyclohexancarbonyloxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 150°C als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,64 (s,1H), 8,41 (s,1H), 6,25 (s,2H), 5,66 (s,2H), 4,20 bis 3,89 (m,5H), 2,15 bis 1,90 (m,2H), 1,65 bis 1,45 (m,10H), 1,35 bis 1,05 (m,10H).

10. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = \text{Wasserstoff}$ und $R^2 = \text{Hexahydrobenzoyl}$ ist:

Aus dem im Beispiel 9 beschriebenen Ansatz lassen sich außerdem 0,38 g (21,8% d. Th.) des Monoesters 2-Amino-7-[(1-cyclohexancarbonyloxy-3-hydroxy-2-propoxy)methyl] purin mit dem Schmelzpunkt 128°C als farblose Kristalle gewinnen.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,63 (s,1H), 8,39 (s,1H), 6,25 (s,2H), 5,66 (s,2H), 4,88 (t,1H), 4,15-3,82 (m,2H), 3,75 bis 3,60 (m,1H), 3,50 bis 3,35 (m,2H), 1,95 bis 1,80 (m,1H), 1,70 bis 1,45 (m,5H), 1,30 bis 1,0 (m,5H).

11. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Benzoyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,34 g (11 mMol) Benzoesäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,67 g (5,5 mMol) Benzoesäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,07 g (47,9 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-benzoyloxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 147 bis 148°C als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,70 (s,1H), 8,51 (s,1H), 7,80 bis 7,44 (m,10H), 6,27 (s,2H), 5,81 (s,2H), 4,65 bis 4,55 (m,2H), 4,43 bis 4,24 (m,3H).

12. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Phenylacetyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,5 g (11 mMol) Phenylelessigsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,75 g (5,5 mMol) Phenylelessigsäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als

Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 1,20 g (50,5 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-phenylacetoxy-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 94 bis 95°C als farblose Kristalle.

¹H-NMR (270 MHz, d₆-dmso) δ [ppm]: 8,69 (s,1H), 8,41 (s,1H), 7,35 bis 7,15 (m,10H), 6,31 (s,2H), 5,63 (s,2H), 4,20 bis 3,95 (m,5H), 3,46 (s,4H).

13. Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = R² = Thiophen-3-carbonyl ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = R² = Wasserstoff ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,44 g (11 mMol) Thiophen-3-carbonsäure, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,72 ml (5,5 mMol) Thiophen-3-carbonsäure, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 0,31 g (13,5 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-(thiophen-3-carbonyloxy)-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 168°C als farblose Kristalle.

¹H-NMR (200 MHz, d₆-dmso) δ [ppm]: 8,66 (s,1H), 8,47 (s,1H), 8,14 (m,2H), 7,63 (m,2H), 7,28 (m,2H), 6,25 (s,2H), 5,67 (s,2H), 4,55 bis 4,43 (m,2H), 4,35 bis 4,15 (m,3H).

14. Verbindung der Formel 1, wobei R¹ = Wasserstoff und R² = Thiophen-3-carbonyl ist:

Aus dem im Beispiel 13 beschriebenen Ansatz lassen sich außerdem 0,62 g (35,5% d. Th.) des Monoesters 2-Amino-7-[(1-hydroxy-3-(thiophen-3-carbonyloxy)-2-propoxy)methyl]purin mit dem Schmelzpunkt 141-143°C als farblose Kristalle

gewinnen.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,66 (s,1H), 8,43 (s,1H), 8,09 (m,1H), 7,6 (m,1H), 7,25 (m,1H), 6,24 (s,2H), 5,72 (s,2H), 4,89 (t,1H), 4,40 bis 4,30 (m,1H), 4,20 bis 4,05 (m,1H), 3,90 bis 3,75 (m,1H), 3,60 bis 3,40 (m,2H).

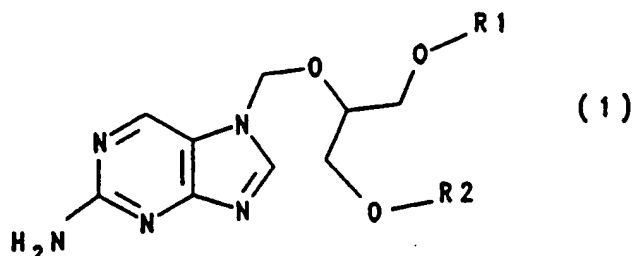
15. Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = 3\text{-Pyridylacetyl}$ ist:

1,2 g (5 mMol) 2-Amino-7-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]purin (Verbindung der Formel 1, wobei $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$ ist; hergestellt wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 452 680A beschrieben) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man gibt nacheinander 1,90 g (11 mMol) 3-Pyridylelessigsäure Hydrochlorid, 0,2 g (1,6 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 3,96 g (19 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit gibt man erneut 0,95 g (5,5 mMol) 3-Pyridylelessigsäure Hydrochlorid, 0,1 g (0,8 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin und 1,98 g (9,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 5/1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Man erhält 2,12 g (88,9 % d.Th.) 2-Amino-7-[(1,3-bis-(3-pyridylacetoxy)-2-propoxy)methyl]purin als glasartige Substanz.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -dmso) δ [ppm]: 8,69 (s,1H), 8,44 (m,5H), 7,61 (m,2H), 7,33 (m,2H), 6,31 (s,2H), 5,64 (s,2H), 4,23 bis 3,93 (m,5H), 3,54 (s,4H).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel 1



in denen die Reste R^1 und/oder R^2 unabhängig voneinander Acylreste der Formel



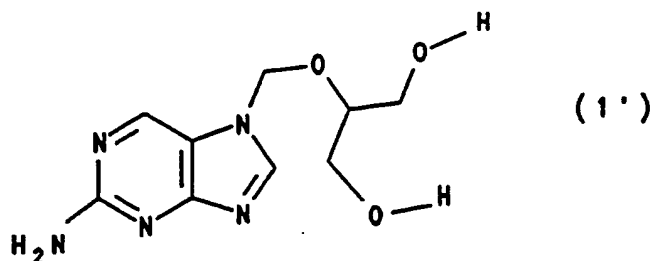
darstellen,

wobei R^3 C1-C5-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C6-C17-Alkenyl, C3-C8-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylmethyl oder Heteroarylmethyl bedeutet und einer der Reste R^1 und R^2 auch Wasserstoff bedeuten kann, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 C1-C3-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C13-C17-Alkenyl, C5-C6-Cycloalkyl, Phenyl, Thiophen-3-yl, Benzyl oder Pyridin-3-yl-methyl bedeutet und einer der Reste R^1 und R^2 auch Wasserstoff bedeuten kann.

3. Verbindungen der Formel 1 gemäß Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 C1-C2-Alkoxymethyl, C17-Alkyl, C17-Alkenyl, C6-Cycloalkyl, Phenyl, Thiophen-3-yl, Benzyl oder Pyridin-3-yl-methyl bedeutet und einer der Reste R^1 und R^2 auch Wasserstoff bedeuten kann.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel 1',



mit Carbonsäuren der Formel 3,



wobei R^4 C1-C5-Alkoxymethyl, C4-C17-Alkyl, C6-C17-Alkenyl, C3-C8-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylmethyl oder Heteroarylmethyl bedeutet, mit einem wasserentziehenden Mittel wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid unter Beifügung einer Base wie N,N-Dimethylaminopyridin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid unter Erhalt von Verbindungen der Formel 1 umgesetzt, und anschließend die Mono- und Diester voneinander mittels herkömmlicher Methoden isoliert.

5. Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung als antivirales Mittel.
6. Verbindungen der Formel 1 gemäß Ansprüchen 1 bis 3 zur Anwendung als Antiherpesmittel.
7. Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Viruserkrankungen.

9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 gegebenenfalls mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/00951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D473/32 A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 452 680 (HOECHST) 23 October 1991 cited in the application *the whole document* *page 20:line 46-54 *	1-9
P,A	EP,A,0 563 814 (HOECHST) 6 October 1993 *the whole document*	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 1994

Date of mailing of the international search report

26. 07. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/00951

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0452680	23-10-91	DE-A- 4008858	26-09-91
		AU-A- 7351491	26-09-91
		CN-A- 1054982	02-10-91
		JP-A- 4217984	07-08-92

EP-A-0563814	06-10-93	DE-A- 4210221	30-09-93
		AU-B- 3545093	30-09-93
		CZ-A- 9300520	19-01-94
		JP-A- 6056834	01-03-94

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D473/32 A61K31/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 452 680 (HOECHST) 23. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt *Insgesamt* *Seite 20 :Zeile46-54* ---	1-9
P,A	EP,A,0 563 814 (HOECHST) 6. Oktober 1993 *Insgesamt* -----	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26. 07. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luyten, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/00951

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0452680	23-10-91	DE-A- 4008858	26-09-91
		AU-A- 7351491	26-09-91
		CN-A- 1054982	02-10-91
		JP-A- 4217984	07-08-92

EP-A-0563814	06-10-93	DE-A- 4210221	30-09-93
		AU-B- 3545093	30-09-93
		CZ-A- 9300520	19-01-94
		JP-A- 6056834	01-03-94

THIS PAGE BLANK (USPTO)